

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Laboratoire d'ophtalmologie expérimentale
à la clinique d'ophtalmologie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur Jean Babel
Docteur Marcos Tsacopoulos

Effet de l'histamine et de la prostaglandine E1 sur les vaisseaux rétinien chez le porc miniature

Injection par micro-ionophorèse à proximité des vaisseaux

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Philippe-Charles CHAPUIS

de Bonfol (BE)

IMPRIMERIE TYPOFFSET, LA CHAUX-DE-FONDS

1976

Texte condensé de la thèse N° 3510, approuvée par la Faculté de médecine. Des copies en microfilms du texte complet peuvent être obtenues auprès de la Bibliothèque publique et universitaire de Genève. Le texte complet peut être consulté à cette bibliothèque ou à la Bibliothèque nationale suisse à Berne.

Effet de l'histamine et de la prostaglandine E1 sur les vaisseaux rétinien chez le porc miniature

Injection par micro-ionophorèse à proximité des vaisseaux

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Philippe-Charles CHAPUIS

de Bonfol (BE)

IMPRIMERIE TYPOFFSET, LA CHAUX-DE-FONDS

1976

La Faculté de médecine, sur le préavis du
Professeur Jean Babel et du Docteur Marcos Tsacopoulos,
autorise l'impression de la présente thèse, sans pré-
tendre par là émettre d'opinion sur les propositions
qui y sont énoncées.

Genève, le 17 juin 1976

Le doyen:

William Geisendorf

Texte condensé de la thèse No. 3510, approuvée
par la Faculté de Médecine. Des copies en microfilms du
texte complet peuvent être obtenues auprès de la Biblio-
thèque publique et universitaire de Genève. Le texte
complet peut être consulté à cette bibliothèque ou à la
Bibliothèque nationale suisse à Berne.



Nous remercions ici :

Le Professeur J. Babel et le Docteur M. Tsacopoulos
pour leurs encouragements et leurs précieux conseils,

Monsieur S. Lévy pour l'aide fournie au laboratoire.

Le Docteur J.-C. Landry pour ses remarques constructives.

Monsieur R. Hauptlin pour le travail photographique.

Nous remercions également le Fonds National Suisse
pour la Recherche Scientifique (crédit No. 3'9080'72 au
Docteur Tsacopoulos) ainsi que les laboratoires OM, Genève,
qui ont financé ces expériences.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545909_0006

INTRODUCTION

L'effet de la PCO₂ artérielle (PaCO₂) sur le débit sanguin rétinien et cérébral est bien documenté : l'hypocapnie contracte ces vaisseaux alors que l'hypercapnie les dilate. (Tsacopoulos, 1976). Sur la base de nombreuses données expérimentales (Wahl, 1970) il a été postulé que la PaCO₂ contrôle le débit sanguin du système nerveux central en modifiant le pH tissulaire local. Cependant, on ignore encore par quel mécanisme le pH tissulaire influence le tonus du muscle lisse artériolaire de ces vaisseaux. Récemment, il a été suggéré que le siège du contrôle de la microcirculation rétinienne se situerait dans les cellules gliales qui ont d'étroites relations anatomiques avec la paroi des vaisseaux rétinien. (Tsacopoulos, 1976). Ces cellules pourraient réagir à des variations du pH extracellulaire ou intracellulaire en modifiant la synthèse et/ou la libération d'une substance médiatrice qui agirait sur le muscle lisse artériolaire.

Le but de ce travail est d'étudier l'effet sur la vasomotricité rétinienne du porc-miniature de deux substances médiatrices possibles. Nous avons choisi l'histamine et la PGE₁, substances vasoactives bien connues que nous avons injectées à proximité des vaisseaux rétinien dans le vitré ou les couches superficielles de la rétine.

METHODE ET MATERIEL

Les expériences sont réalisées sur des porcs miniatures provenant de l'Institut vétérinaire de Zürich. Ces animaux, âgés de 4 à 6 mois, pèsent entre 8 et 11 kgs et possèdent une rétine du type mammifère, holovasculaire, semblable à celle des primates. La préparation chirurgicale de l'animal ainsi que la technique d'introduction de micropipettes dans le vitré et leur positionnement précis au niveau de la rétine font l'objet de précédents articles (Tsacopoulos et coll. 1974, Tsacopoulos et coll., 1975).

Les micropipettes sont fabriquées à partir de capillaires de verre pyrex (diamètre externe 0,73 mm) au moyen d'une tireuse électromagnétique (Narishige Scientific Instrument Model PN3) de manière à obtenir un diamètre externe d'environ 1 micron à la pointe. Elles sont remplies par une des solutions étudiées :

- 1) histamine 0,5 molaire (M) à un pH de 7,0 qui est obtenue après titration de l'histamine base (Fluka) par HCl 1 M; 2) PGE_1 0,5 M à un pH de 7,0 qui est obtenue après titration de la PGE_1 (Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan, Lot 10315-VDV 115) par NaOH 1 M; 3) NaCl 0,5 M pour les expériences de contrôle. Les différentes solutions sont injectées par microionophorèse (voir Curtis, 1964) à proximité (100-1000 μ m) des vaisseaux rétinien (Fig. 1). Le courant d'injection (cationique pour la solution d'histamine, anionique pour celle de PGE_1) est choisi entre 60 nanoampères (nA) pendant 7,5 secondes et 80 nA pendant 3 minutes; le courant de retenue est toujours fixé à 20 nA.

On apprécie l'effet des substances testées en mesurant le diamètre des vaisseaux rétinien sur des photographies ou des angiographies fluorescéiniques du fond d'oeil réalisées avant, pendant et après une injection (voir Tsacopoulos et coll., 1974).

RESULTATS

EFFET DE L'HISTAMINE

Au total 14 expériences sont réalisées; dans dix, l'histamine a provoqué une dilatation des vaisseaux rétiniens mais reste sans effet décelable dans les quatre autres expériences.

- Premier groupe d'expériences : Vasodilatation

La vasodilatation observée est segmentaire, maximale à proximité de la pointe de la micropipette (Fig. 2) et beaucoup plus importante au niveau des artérioles que des veinules. Les artérioles de petits calibres (60 μm) se dilatent proportionnellement plus que celles de plus gros calibres (200 μm). Si, chez le même animal, on pratique des injections croissantes d'histamine on observe le phénomène suivant : la dilatation augmente jusqu'à un maximum à proximité de la micropipette et s'étend progressivement en amont et en aval de celle-ci. Le taux de vasodilatation maximale observée sur des vaisseaux de calibre identique (100 μm) varie d'un animal à l'autre (10-40%). Dans toutes les expériences, la vasodilatation est réversible, mais elle persiste d'autant plus longtemps que l'injection a été plus importante (de 2 minutes, pour un courant d'injection de 60 nA pendant 7,5 secondes, à 60 minutes pour un courant de 80 nA pendant 300 secondes).

Lors de trois expériences nous avons réalisé des hypercapnies normoxiques (PaCO_2 : 70 mm Hg, pH_a 7,20) qui ont provoqué une dilatation généralisée de la même importance que la dilatation maximale observée à proximité de la micropipette.

Expérience de contrôle : le Na^+ injecté par la même technique (4 expériences) n'a jamais causé de modifications décelables de la vasomotricité rétinienne.

- Deuxième groupe d'expériences : absence de vasodilatation

Dans quatre expériences, des injections répétées et importantes

d'histamine (jusqu'à 60 nA pendant 10 minutes) n'ont pas modifié le diamètre des vaisseaux rétinien; l'hypercapnie provoquée dans une de ces expériences est également restée sans effet.

EFFET DE LA PGE_1

Lors de 4 expériences, la PGE_1 a provoqué une vasodilatation des vaisseaux rétinien, mais elle est restée sans effet décelable chez deux autres animaux.

- Premier groupe d'expériences : vasodilatation.

Dans les quatre expériences la vasodilatation observée est qualitativement identique à celle due à l'histamine, mais généralement plus marquée. En effet, malgré l'application d'un courant de retenue de 20 nA, la seule mise en place de la micropipette provoque une importante dilatation due à la fuite de la PGE_1 . Ensuite, l'application d'un courant d'injection augmente l'étendue et l'importance de la vasodilatation (Fig. 3). Nous n'avons jamais observé un tel phénomène avec les micropipettes d'histamine.

Au cours de ces 4 expériences, nous avons provoqué des hypercapnies normoxiques qui ont entraîné une vasodilatation rétinienne importante et généralisée.

Expérience de contrôle : le Cl^- injecté par la même technique est resté sans effet sur le diamètre vasculaire rétinien.

- Deuxième groupe d'expériences - absence de vasodilatation.

Chez deux animaux, PGE_1 et hypercapnie n'ont pas modifié de manière décelable la vasomotricité rétinienne.

DISCUSSION

Les résultats de nos expériences montrent que l'histamine et la PGE_1 injectées localement provoquent une vasodilatation rétinienne chez le porc miniature. L'effet de ces deux substances sur la vasomotricité rétinienne n'a, à notre connaissance, pas encore été décrit. Par contre, au niveau des vaisseaux cérébraux, morphologiquement semblables à ceux de la rétine (Hogan et Freeney, 1963; Pease, 1960) de nombreux travaux décrivent l'effet de ces deux substances. L'histamine provoque une vasodilatation bien documentée alors que l'effet des PGE n'est pas encore élucidé. Chez le chien par exemple, après injection intracarotidienne de PGE , Nakano et coll. (1972) ont observé une vasodilatation des vaisseaux cérébraux alors que Yamamoto a constaté une vasoconstriction des mêmes vaisseaux. Spira (1974) a obtenu plus tard chez la même espèce d'animal une dilatation des vaisseaux de la pie-mère après application locale de PGE . Nos résultats montrent que les PGE injectées localement ont un effet vasodilatateur marqué au niveau du système nerveux central. L'injection locale des substances testées nous semble plus favorable que l'injection intra-artérielle car elle résout le problème de leur passage à travers la barrière hémato-rétinienne.

L'histamine et la PGE_1 entraînent une vasodilatation segmentaire plus marquée sur les artérioles que sur les veinules (voir Fig. 2, et Fig. 3). Ceci s'explique par la structure des vaisseaux rétiens : la paroi des artérioles contient en effet de très nombreuses cellules musculaires lisses qui réagissent directement aux substances vasoactives; par contre, les veinules, exemptes de musculature lisse, ne se dilatent que passivement suivant les variations du débit.

La durée d'action de l'histamine et de la PGE_1 est variable et dépend de la dose injectée. Nous pensons que le vitré pré-rétinien qui est un tissu métaboliquement inactif, peut stocker la substance injectée, permettant ainsi un renouvellement prolongé de son action au niveau de la paroi artériolaire.

Dans quelques expériences l'histamine et la PGE_1 n'ont pas modifié le diamètre des vaisseaux rétiens. L'hypercapnie normoxique provoquée chez ces mêmes animaux est également restée sans effet. Il est donc possible d'admettre que lors de certaines expériences la réactivité vasculaire rétinienne est altérée de manière non spécifique et que ceci s'explique par le traumatisme oculaire expérimental puisque la TA, la $PaCO_2$, la PaO_2 et le pHa sont restés dans des limites physiologiques avant, pendant et après les injections.

La démonstration expérimentale de l'effet vasodilatateur de la PGE , et de l'histamine au niveau des artérioles rétiennes, bien qu'intéressante en soi, ne prouve cependant pas à notre stade d'investigation que ces deux substances interviennent physiologiquement dans le contrôle de la microcirculation de la rétine. D'après les données récentes de la littérature, il semble que les PGE agissent comme modulateur d'autres agents pharmacologiques (exemple : histamine, adrénaline). Les PGE seraient ainsi le médiateur idéal dans le contrôle de la microcirculation de différents tissus (Hedwall, 1971). Ceci reste à démontrer dans le cas de la rétine mais des études en cours dans notre laboratoire montrent que l'inhibition de la PGE synthétase par l'indométhacine abolit l'effet vasodilatateur du CO_2 ou de l'hypoxie sur les vaisseaux rétiens du porc miniature.

RESUME ET CONCLUSION

L'histamine et la PGE_1 injectées localement par microionophorèse provoquent une vasodilatation segmentaire et réversible des vaisseaux rétinien chez le porc miniature. Cependant, ces données expérimentales sont insuffisantes pour permettre l'élaboration d'une hypothèse cohérente sur le rôle probable de ces 2 substances dans le contrôle de la circulation rétinienne. L'histamine et la PGE_1 étant vasoactives au niveau rétinien, il faut donc rechercher maintenant si l'une joue effectivement le rôle de médiateur entre des modifications métaboliques rétiniennes et des changements de tonus vasculaire. Notre travail n'est donc en fait que la première étape de recherches futures dans ce domaine.

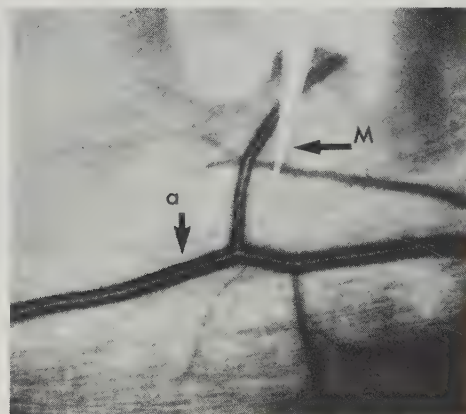


Fig. 1 Photographie du fond de l'oeil montrant une micropipette (M) mise en place près d'une artère rétinienne (a).

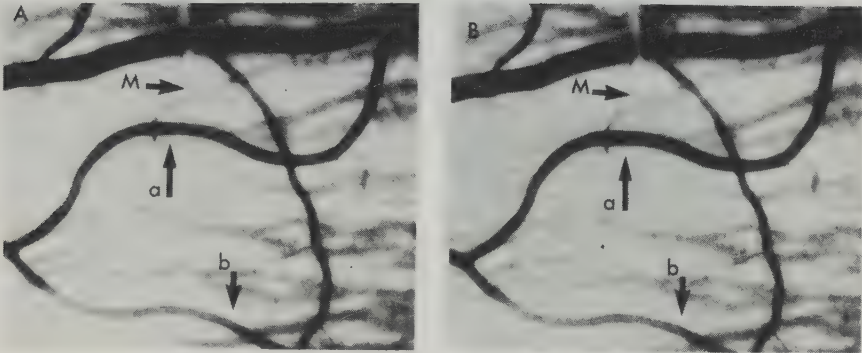


Fig. 2 Montre la vasodilatation segmentaire provoquée par l'histamine. La photographie (A) correspond au contrôle. La pointe de la micropipette est indiquée par la flèche (M). La photographie (B) est prise 2 minutes après une injection de 60 nA pendant 15 sec. La vasodilatation indiquée par la flèche (a) est de type segmentaire puisque le diamètre du vaisseau indiqué par (b) reste inchangé.

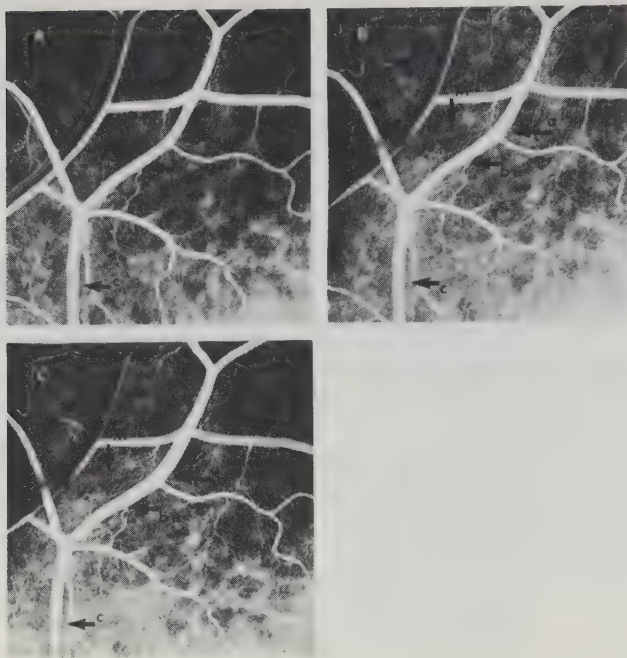


Fig. 3 Vasodilatation segmentaire due à l'injection de PGE.

En (A) angiographie fluorescéinique de contrôle (temps artériel).

En (B) angiographie fluorescéinique pratiquée après la mise en place de la micropipette (M) en appliquant un courant de retenue de 20 nA. La vasodilatation observée par rapport au contrôle (A) est manifeste au point (a), décroît au point (b) pour être nulle au point (c).

En (C) angiographie fluorescéinique pratiquée 2 minutes après un injection de 60 nA pendant 30 sec. (temps artériel). Par rapport à la situation sur la photo (B) la dilatation a augmenté aux points (a) et (b) mais est toujours nulle au point (c).

BIBLIOGRAPHIE

- 1.) Curtis D.R. (1964)
Mircoelectrophoresis, Ch. 4 dans : Physical Techniques in
Biological Research
Vol. 5A Editeur : Nastuk W.L., New York : Academic Press.
- 2.) Hedwall P.R. et coll. (1971)
Vascular responses to prostaglandin E1 in gracilis muscle
and hindpaw of the dog.
Am. J. Physiol. 221 (1), 42
- 3.) Hogan M.J., L. Feeney (1963)
The Ultrastructure of the Retinal Vessels
J. Ultrastruct. Res. 2, 10
- 4.) Nakano, J. et coll. (1972).
Effects of Prostaglandins E2 and F2 on the Carotid Arterial
Blood Flow, Cerebrospinal Fluid Pressure and Intraocular
Pressure in Dogs
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 140, 866
- 5.) Pease D.C., G. Molinari (1960)
Electron Microscopy of Muscular Arteries; Pial Vessels of
the Cat and Monkey.
J. Ultrastruct. Res. 3, 447
- 6.) Spira, P. et coll. (1973)
Pial artery response to prostaglandin E1 in the dog.
Proc. Aust. Soc. of Clinical and Exp.-Pharmacologists : Nov.73
- 7.) Tsacopoulos, M. et coll. (1974)
The study of retinal microcirculation by fluorescein angio-
graphy in the miniature pig.
Int. Vet. Conc. Lyon, 1974 L5-L5-8, J. Tournut Ed., I.P.V.S.
Lyon 1975.
- 8.) Tsacopoulos, M. et coll. (1975)
A versatile system for studying Mammalian Intraretinal
Metabolism and Function in situ
Exp. Eye Res. 21, 47
- 9.) Tsacopoulos, M.
The regulation of Retinal Blood Flow
in : Scientific Foundation of Ophthalmology Physiology and
Biochemistry (Eds : Perkins, E.S. and Hill, D.W.) William
Heinemann London, 1976.
- 10.) Wahl, P. et coll. (1970)
Micropuncture Evaluation on the Importance of Perivascular
pH for the Arteriolar Diameter on the Brain Surface
Plüg. Arch. 316, 152
- 11.) Yamamoto, Y.L. et coll. (1972)
Experimental vasoconstriction of cerebral arteries by
prostaglandins
J. Neurosurg. 37, 385

